

ЗАЧЕМ СТОМАТОЛОГУ ВИРУСЫ, ИЛИ ПРАВДА О КРОШЕЧНЫХ БОРЦАХ С ПАТОГЕНАМИ



— Врачи всегда путают понятия «макрофаги» и «бактериофаги».

Расскажите, какая между ними разница?

— Действительно, из-за созвучного названия бактериофаги путают с макрофагами не только пациенты, но и врачи.

О макрофагах и бактериофагах написаны целые главы учебников, монографии и научные статьи. Несмотря на большой научный и практический интерес, я постараюсь дать короткую характеристику и тем, и другим.

Итак, термин «макрофаг» был предложен Илей Мечниковым в 1883 году. Макрофаги (или мононуклеарные фагоциты) — собственные клетки организма, появляющиеся в тканях организма благодаря трансформации из моноцитов. Макрофаги — один из важнейших инструментов врожденного иммунитета.

Основные задачи макрофага в защите организма — устранение антигена и презентация антигена. Макрофаги помогают бороться с простейшими, вирусами и бактериями. Кроме этого, в содружестве с лимфоцитами макрофаги принимают участие в формировании иммунного ответа, выполняют секреторную функцию, оптимизируют репаративные процессы, способствуют развитию кровеносных сосудов в различных органах.

Макрофаги имеют относительно крупные размеры (до 30 мкм) и живут долго (до нескольких месяцев!).

В полости рта макрофаги представлены дендритными клетками, которые находятся в эпителии и под слизистой оболочкой. При остром воспалении в тканях пародонта макрофаги появляются в значимом количестве уже через 8–12 часов.

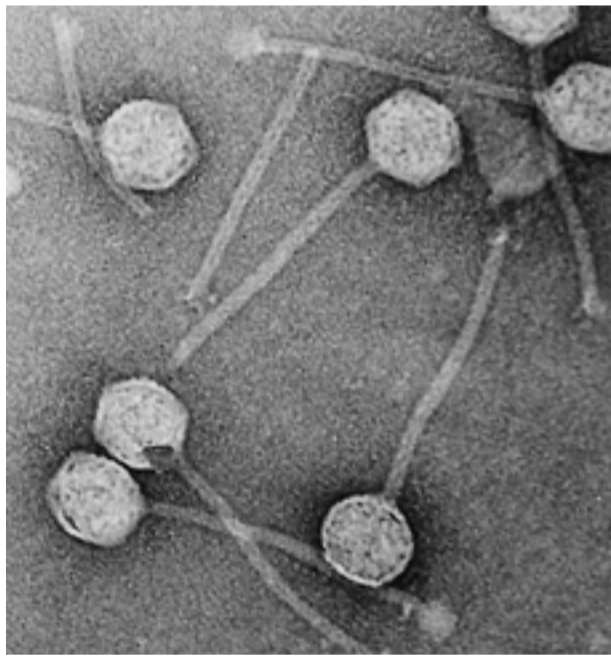
Живые макрофаги способны синтезировать цитокины, активирующие развитие макрофагов для выполнения конкретной специфической задачи.

В то же время макрофаги костной ткани могут развиваться в остеокласты, которые резорбируют (растворяют) костную ткань.

Некоторые вирусы (ВИЧ и аденовирусы), а также микобактерия туберкулеза (палочка Коха) могут поражать макрофаги, способствуя развитию заболевания.

В отличие от макрофагов, бактериофаги не имеют клеточной структуры, по сути являются вирусами. Вирусами, поражающими бактерии. Размеры бактериофага в сотни раз меньше бактерий (менее 0,02 мкм), поэтому поглотить бактерию они не в состоянии, несмотря на свое многообещающее название.

Термин был предложен в 1917 году Феликсом Д'Эреллем, хотя само явление лизиса бактериальной клетки было описано на 20 лет раньше Эрнестом Ханкином (при этом бактериофагов ни тот, ни другой обнаружить не могли из-за отсутствия технической возможности, а именно электронной микроскопии). А до этого в течение многих тысяч лет бактериофаги жили в симбиозе с человеком, выстраивая линию защиты во всех органах и системах, подверженных бактериальной атаке. Несмотря на то что бактериофаги не являются собственными клетками организма, жизнь человека представить без этих «убийц бактерий» невозможно. Новорожденный имеет куда большее разнообразие бактериофагов, нежели бактерий. Ежедневно через наш организм проходят миллиарды бактериофагов, выполняя функцию регуляции микробиома во многих органах и системах. Так, в муциновом слое слизистой оболочки полости рта обнаруживается огромное



количество бактериофагов, как вирулентных, так и умеренных (то есть тех, которые не убивают свои цели «до конца»). Рост титров бактериофагов в фокусе воспаления исследователи отмечают при таких низких концентрациях патогенных бактерий, при которых не наблюдается выработки иммуноглобулинов.

Как я уже отметила, в отличие от макрофага, бактериофаг обладает наноразмерами и живет коротко. Но ярко! Бактериофаг — однолюб. Он ищет и находит только представительницу одного вида бактерий и аккуратно, не нарушая целостности ее мембраны, проникает внутрь, распадается на части, многократно копирует свой генетический материал. Далее молодые и активные бактериофаги «собираются» и покидают гостеприимную бактерию... разрушая ее на выходе. Бактерия погибает, а армия фагов стремится найти новых жертв того же вида, что и предшественница. Вот такая драма. Если перейти на научный язык, из этой драмы вытекает несколько выводов:

- бактериофаги видоспецифичны и способны к избирательному поражению бактерий;
- бактериофаги не способны оказывать повреждающее действие на собственные клетки

организма. В этом просто нет биологического смысла.

Эти свойства бактериофагов определяют их огромные перспективы применения в ветеринарии и медицине.

— Как и для чего создавался ваш препарат, какие технологии при этом использовались?

— Средство с бактериофагами «Фагодент» имеет интересную историю. Микробиологи — фагисты НПЦ «МИКРОМИР» Валентина Попова, Евгений Жиленков, Виктор Попов 10 лет назад выпустили фаговый коктейль против патогенов кожи. Назывался он «Фагодерм». Это средство и сегодня используют в косметологии, комбустиологии, в хирургических стационарах, офтальмологии. Именно это средство некоторые стоматологи начали применять у пациентов с ослабленным иммунитетом, онкологических больных, пациентов с сахарным диабетом в качестве средства ухода за полостью рта. Была отмечена его высокая эффективность у пациентов с заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта. Но наши ученые были недовольны лабораторными результатами проверки эффективности средства «Фагодерм» на материале от пациентов с пародонтитом, мукозитом и периимплантитом. Причина была очевидной: в геле «Фагодерм» основную функцию выполняли бактериофаги, активные в отношении патогенов кожи, в основном, стафилококкам и стрептококкам, синегнойной палочки, протей. Предстояла огромная работа с анаэробами — облигатными пародонтопатогенами. В результате этой работы были выделены бактериофаги к *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* и другим патогенам. Были проведены масштабные исследования по изучению эффективности полученной субстанции. Исследования проводились в МГМСУ, ЦНИИС и ЧЛХ, ФМБА, ММА им. Сеченова, краевых и областных научных центрах. На сегодняшний день гель «Фагодент» с успехом используют как профилактическое средство для ухода за полостью рта, так и в комплексном лечении гингивита, пародонтита, периимплантита, афтозного стоматита, для оптимизации процессов заживления в постоперационном периоде, а также при галитозе.



– Мы видели в Facebook публикацию о том, что вы собираете биологический материал для вашей лаборатории. Для чего это делается и какие новые возможности при этом открываются?

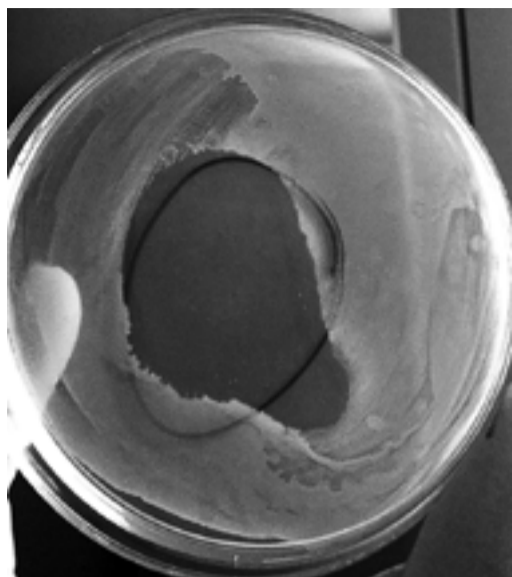
– Действительно, мы иногда объявляем, подобно конкурсу «Алло, мы ищем таланты» акцию «Хеллоу! Поделитесь бактериями и фагами». Уникальность нашей разработки в ее непрерывной проверке и оптимизации. Если в микробиологическую лабораторию попадают образцы патогенов, устойчивые к бактериофагам средства «Фагодент», мы начинаем поиски активных вирулентных фагов. А где их взять? Конечно, от пациентов. Помните, я говорила о разнообразии бактериофагов в полости рта каждого из нас. Лучшее время для «сбора фагов» — это момент обострения воспаления. Пациенты с чувством значимости и щедрости делятся экссудатом и другими обсемененными бактериями субстратами. Ведь где бактерии — там и фаги.

Таким образом, мы обновляем и обогащаем нашу коллекцию бактериофагов. Потом, будучи очищенными от среды, метаболитов бактерий, в том числе токсинов, белков, полисахаридов методом ультрафильтрации, центрифугирования, фаги поступают на проверку. Их будут титровать, проверять литический спектр, исключать сомнительные, умеренные фаги и оставлять только самые эффективные — вирулентные.

В эти сборы с удовольствием вовлекаются мои друзья и коллеги: гигиенисты стоматологические, хирурги, эндодонтисты и даже ортопеды! Мы благодарим всех за эти «ароматные баночки», ведь новые выделенные фаги могут спасти чью-то жизнь, а не только помочь в решении стоматологической проблемы. Но это, как говорит Леонид Каневский, уже совсем другая история — борьба с антибиотикорезистентными формами у пациентов с сепсисом. Никогда не знаешь, какие фаги найдешь на этот раз. И нашим ученым удается нас удивлять.

– Знаю, что ваш препарат вызывает интерес у западной аудитории. Выступление ваших коллег в Тулузе привлекло большое внимание. Есть ли аналоги этому препарату на западном рынке и чем они отличаются, что вы планируете еще показать?

– Перспективы применения бактериофагов интересуют врачей всего мира. А микробиологи и специалисты по изучению фагов не устают искать, выделять и секвенировать бактериофаги. Ученые изучают потенциальную фаго-резистентность и способы ее преодоления. На съездах фагистов появляются доклады о фагах-нанороботах, способных поражать опасные патогены. Доклады на врачебных конференциях в Европе и Америке все чаще посвящены



биодоступным формам и способам доставки фагов в очаг воспаления, поиску механизмов изучения клинической эффективности бактериофагов. Докладами все и заканчивается.

Потому как единичные исследования и индустрия далеки друг от друга. В мире появляются монофаговые препараты для борьбы с внутрибольничными инфекциями. Но отсутствие единого стандарта регистрации, способного быть реализованным, пока делает широкое внедрение фаготерапии невозможным. Выходцы из крупнейшего

института фаготерапии в Грузии активно работают в Америке. В Европе лидерами по изучению фагов по-прежнему являются поляки.

Россия, во многом благодаря опыту советских ученых, обладает уникальным опытом и огромными перспективами. Три года назад именно НПЦ «Микромир» получил премию Всемирного съезда по вопросам фаготерапии в Париже за инновацию в индустрии, а наш фагист Виктор Григорьевич Попов за достижения в области изучения бактериофагов был номинирован на международную премию имени Пастера. Наши результаты вызывают интерес повсюду. Мы докладывали и публиковали результаты наших исследований в материалах Международного конгресса EuroPerio (Лондон, Великобритания, 2015; Амстердам, Нидерланды, 2018), конгрессах Итальянской ассоциации пародонтологов и имплантологов (Римини, Италия, 2015, 2017; Турин, Италия, 2016), конгресса Французской

ассоциации пародонтологов и имплантологов The PINK matter (Тулуза, Франция, 2017). Комплексные средства с бактериофагами буквально летят в чемоданах в разные точки земного шара. Нам радостно, когда наш опыт транслируется ведущими исследователями. Мы испытываем гордость, когда получаем заявки на посещение нашего нового производственного комплекса в Любучанах, построенного и функционирующего согласно всем стандартам GMP. Сегодня наши средства, в том числе и «Фагодент» закупаются для исследований in vivo разными странами. Мы надеемся, что в ближайшее время результатом этой совместной междуна-

родной научной работы будут клинические стандарты. Пока мы уникальны в этом направлении. Наша коллекция паспортизированных бактериофагов по праву считается самой крупной в мире, а наше производство — самым производительным. Мы имеем все

возможности для наработки новых фагов, сохранения коллекции имеющихся, а также внедрения этой перспективной технологии в клиническую практику врачей многих специальностей.

– Бактериофаги можно считать альтернативой антибиотикам?? Вы видимо противник антибиотикотерапии?

– Нет, напротив, использование бактериофагов в профилактике и при комплексном лечении многих заболеваний, ассоциированных с патогенными бактериями, уменьшает вероятность возникновения антибиотикорезистентности и повышает шансы на благополучный исход состояний угрожающих жизни пациента. Вероятно, это очень амбициозная заявка, но мы точно знаем, что необоснованное назначение системной антибиотикотерапии в стоматологии может ухудшить перспективу пациенту.

– Где можно приобрести гель «Фагодент»? Как его хранить? Можно ли этот гель

применять с другими средствами, например, с антисептиками и антибиотиками?

– «Фагодент» продается в крупных аптечных сетях (более чем в 2000 аптек нашей страны), для длительного хранения используют холодильник (+2–8 °С), до двух месяцев — при комнатной температуре.

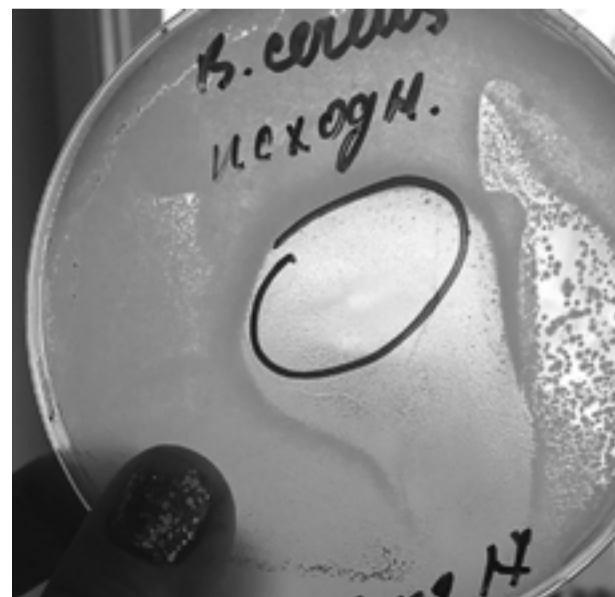
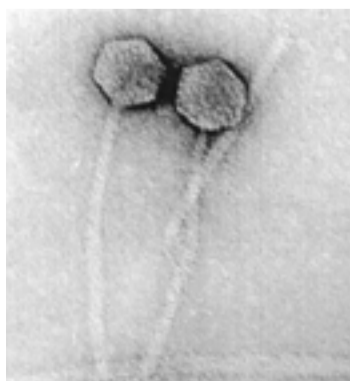
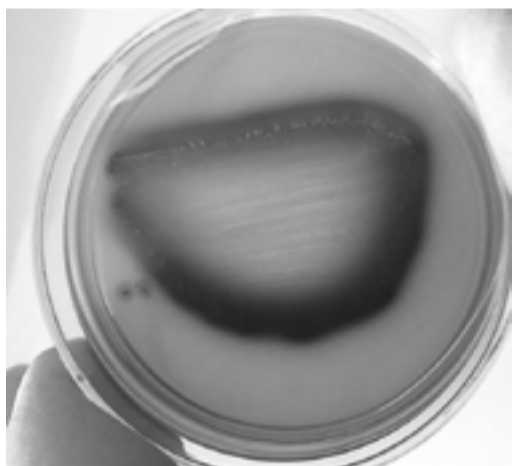
Бактериофаги не теряют активности в присутствии антибактериальных препаратов и большинства антисептиков (хлоргексидин 0,05–2%, мирамистин, триклозан).

Исключение составляют октенидин, перборат натрия, перекись водорода, йод-содержащие субстанции.

Удобная упаковка по 30 и 50 мл позволяет носить средство с собой, брать в перелеты. Помповый механизм упаковки исключает попадание окружающего воздуха в упаковку. Каждый флакон сопровождается подробной инструкцией.

Наша группа «Фагодент-гель: теория и практика» на Facebook сегодня насчитывает более 2000 участников. На этой странице обсуждаются актуальные вопросы фаготерапии, происходит обмен опытом применения бактериофагов, а наши клиницисты (Исаджанян Карина, Андреева Светлана, Зяблицкая Мария и др.) с удовольствием отвечают на возникающие вопросы.

Беседу вела Наталья Адинцова с директором научного департамента ООО «А+Фа», врачом-стоматологом, пародонтологом, к.м.н. Галиной Сергеевной Пашковой



ООО «А+Фа»
+7(495) 748-91-49
office@micro-world.ru
www.фагодент.рф